

EFFETS DE L'INSULINE
ET DES HORMONES ET AGENTS LIPOLYTIQUES
SUR LA PRISE DE POTASSIUM
ET DE L'ACIDE α -AMINOISOBUTYRIQUE
PAR LA CELLULE ADIPEUSE ISOLEE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Mohand TOUABI

d'Algérie

Thèse No 3594

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545927_0016

**EFFETS DE L'INSULINE
ET DES HORMONES ET AGENTS LIPOLYTIQUES
SUR LA PRISE DE POTASSIUM
ET DE L'ACIDE α -AMINOISOBUTYRIQUE
PAR LA CELLULE ADIPEUSE ISOLEE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Mohand TOUABI

d'Algérie

Thèse No 3594

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Bernard Jeanrenaud, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 15 juin 1977

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3594



Je tiens à exprimer aux professeurs Albert E. Renold et Bernard Jeanrenaud, ma plus profonde reconnaissance pour leur enseignement et leur aide, sans laquelle ce travail n'eût pas pu être réalisé.

Cette étude a été rendue possible grâce à l'aide experte de Mesdames E. Fischer-Hümmerich, T. Cuche-Brändle, C. McVeigh-Bonnet, ainsi que celle de Monsieur R. Cuche. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance.

A BERNARD

en souvenir d'un "crush programme" !

INTRODUCTION

La cellule du tissu adipeux a la propriété d'être sensible à un grand nombre d'hormones, qui peuvent avoir parfois des effets opposés (1, 2). En particulier l'adrénaline et l'ACTH stimulent, alors que l'insuline inhibe l'activité lipolytique de la cellule adipeuse (3 - 8). Par ailleurs l'insuline accélère l'utilisation de plusieurs acides aminés comme précurseurs dans la biosynthèse des protéines et des acides gras à longue chaîne (9 - 18); tandis que l'adrénaline et l'ACTH ont un effet inhibiteur sur le métabolisme des acides aminés (17, 19). Se pose donc la question de savoir si et comment l'effet d'une hormone sur un processus métabolique dans la cellule adipeuse est lié à un effet sur la lipolyse.

Quant on veut s'interroger sur le rôle que peut jouer une hormone sur la régulation du métabolisme, il faut avoir à l'esprit que l'étape première dans le métabolisme - et considérée comme fondamentale dans la régulation - est l'approvisionnement de la machinerie cellulaire; c'est-à-dire la prise par la cellule de substrats. On peut alors se demander si l'action d'une hormone n'est pas d'abord sur le processus de captation des substrats.

Pour répondre à cette question, nous nous proposons d'étudier la prise, par la cellule adipeuse isolée, de substances non transformées à l'intérieur de la cellule, en l'occurrence un cation minéral, le potassium et un analogue non métabolisable d'acide aminé - l'acide α -aminoisobutyrique ou AIB -. Le choix de ces deux substances est justifié par le fait que, dans la plupart des tissus, le transport des acides aminés et celui du potassium présentent des analogies. En particulier, ils sont des processus actifs qui dépendent de l'énergie et du sodium (20, 21, 22). Leur étude devrait nous permettre de mieux comprendre le mécanisme d'action de l'insuline et des hormones lipolytiques sur les processus de transport actif dans la cellule adipeuse.

Aussi nous nous proposons, tout d'abord, de caractériser d'une manière générale le processus de prise du potassium et de l'AIB, en l'occurrence de voir s'ils sont dépendants de l'énergie

et du sodium, en d'autres termes s'ils présentent les critères de base du transport actif. Ensuite et surtout nous essayerons d'évaluer l'action de l'insuline, l'adrénaline et l'ACTH ainsi que celle d'autres agents lipolytiques sur ces processus de prises. Enfin, pour établir le lien éventuel entre l'effet sur la prise et celui sur la lipolyse, l'activité lipolytique sera mesurée en parallèle.

MATERIEL ET METHODES

Pour cette étude, nous avons utilisé des cellules adipeuses provenant de souris albinos mâles, obtenues chez S. Ivanovas (Kisslegg im Allgäu, Allemagne), nourries ad libitum avec de l'Altromin R (Kunath Gesellschaft, Aarau, Suisse), âgées d'environ 30 jours et pesant 18 - 25g. Les cellules adipeuses sont préparées à partir du tissu adipeux de l'épididyme traité à la collagénase selon la méthode de Rodbell (23). En général, on met ensemble les bourrelets adipeux provenant de 50 à 100 souris.

Après gazage avec un mélange de $\text{CO}_2\text{-O}_2$ (5/95 v/v) les cellules adipeuses isolées ainsi obtenues sont incubées à 37° (pH 7,4) dans des tubes en plastique de 30 ml, fermés et placés dans un agitateur métabolique (Gallenkamp and Co., Londres). Le volume final dans lequel sont suspendues et incubées les cellules est de 1,5ml; (le poids sec de cellules est de 25 - 30mg pour les expériences de prise de potassium et ou de lipolyse ou 60 - 100mg dans les expériences de prise d'acide α -aminoisobutyrique). Sauf indication contraire, le milieu d'incubation est une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate et contenant 3,5g/100ml d'albumine de sérum humain dialysée (Croix Rouge Suisse, Berne). Quand la concentration de sodium ou de potassium est modifiée, le sodium est remplacé par la choline et le potassium par le sodium. En général, les cellules adipeuses sont préincubées pendant 40 - 60 min. à 37° en présence de l'agent à étudier. La fin de la pré-

incubation et le début de l'incubation coïncident avec l'adjonction soit de ^{42}KCl , soit de l'acide α -amino 1 - ^{14}C isobutyrique (0,1ml) dans chaque tube. La prise nette par les cellules de ^{42}K et de l'acide α -amino 1 - ^{14}C isobutyrique, ainsi que la libération nette d'acides gras et de glycérol dans le milieu d'incubation sont mesurées à la fin de la période d'incubation.

Dans les expériences de prise de ^{42}K où la lipolyse n'est pas mesurée, les cellules sont préalablement vidées d'une grande partie de leur contenu en potassium en utilisant un milieu sans potassium pendant le traitement à la collagénase et pendant la préincubation. Le ^{42}K est ajouté avec du KCl en quantité adéquate pour donner une concentration finale ($^{42}\text{K} + \text{K}$) de 6 mM dans le milieu d'incubation. Dans les expériences où la lipolyse a été étudiée en présence d'agent lipolytique pour les cellules préalablement vidées de leur contenu en potassium, les courbes en fonction du temps ou de la dose donnent des réponses faibles et irrégulières. Ce qui est à mettre en relation avec le besoin en potassium pour la lipolyse (24). C'est pourquoi lors de l'investigation de la relation entre la lipolyse et la prise de ^{42}K , l'incubation du tissu avec la collagénase, la préincubation et l'incubation des cellules isolées sont faites dans une solution de Krebs-Ringer bicarbonate contenant 6 mM de potassium. L'addition de ^{42}K dans le tube d'incubation se fait uniquement sous forme de traceur pour ne pas altérer la concentration finale de ce cation.

L'incubation est arrêtée par refroidissement en plongeant dans la glace les tubes contenant la suspension d'incubation. Toutes les étapes qui suivent sont effectuées à 0 ou 2°C. Lorsque l'agitation de la suspension cellulaire cesse, très rapidement les cellules adipeuses flottent à la surface, ce qui permet de prélever rapidement un aliquot de 1ml du milieu sous-nageant de chaque tube, lorsque c'est nécessaire pour l'étude de la lipolyse. Cet aliquot est utilisé pour la détermination du glycérol et des acides gras. 0,2ml de cet aliquot sont utilisés pour la détermination du glycérol et 0,6 pour la libération des acides gras. Les cellules adipeuses restent dans le milieu d'incubation, après prélèvement du milieu

pour l'étude de la lipolyse, ou bien toute la suspension cellulaire lorsque l'étude de la lipolyse n'est pas faite (dans les expériences uniquement de prise soit de ^{42}K soit de l'acide alpha I - ^{14}C isobutyrique) sont transférées dans des tubes à laver. Ces tubes, allongés de 10ml sont perforés à leur base d'un trou où est inséré un tuyau en plastic mince de diamètre intérieur d'un mm fixé à la colle (Araldit Ciba, Bâle). Ce tuyau est accollé le long de la paroi externe du tube de lavage au moyen d'attache en élastique. Ce procédé permet d'enlever rapidement avec une seringue le milieu de lavage après centrifugation, sans remuer ou perdre les cellules adipeuses qui restent toujours flottantes à la surface du liquide.

Les cellules sont lavées deux fois avec 5ml de solution froide (2°C) de Krebs-Ringer bicarbonate contenant 1g/100ml d'albumine humaine. L'addition du milieu de lavage est suivi d'une centrifugation rapide (10 sec) à $200 \times g$ qui fait flotter les cellules à la surface. Après la première centrifugation, le milieu de lavage est rapidement enlevé au moyen d'une seringue par le tuyau en plastic indiqué plus haut. Après la seconde centrifugation, le liquide de lavage n'est pas prélevé. Les cellules flottant à la surface sont soigneusement et rapidement récoltées avec une pipette automatique Eppendorf de 0,5ml. Elles sont alors déposées sur un filtre millipore préalablement pesé (25mm de diamètre, 5μ de diamètre moyen des pores; Millipores filter, Bettford, Massashussett, USA), supporté par un porteur de filtre microanalyse (Millipore). La filtration par vide se fait par connection à une pompe à eau. Ces cellules restent sur le filtre. Le filtre contenant ces cellules est enlevé et mis à sécher à environ 20cm d'une lampe incandescente de 150 watts. Une fois séchés, les filtres sont repesés et le poids sec des cellules calculé. Chaque filtre est alors transféré dans un tube à compter la radioactivité.

Pour le ^{42}K , le tube à compter contient 10ml d'eau. Les cellules et le filtre sont dispersés dans l'eau par agitation au vortex. La radioactivité dans ces tubes est comptée dans un spectromètre à scintillation liquide Packard, modèle 302. L'énergie des particules β émises par le ^{42}K est suffisante pour être détectée

par la radiation Cerenkov produite dans l'eau. Pour le comptage du ^{14}C le tube contient 20ml d'une solution de scintillation (25) avec 3g/100ml de Cab-o-Sil (Packard instrument). Dans cette solution le filtre est complètement dissout, l'albumine et les résidus cellulaires précipités restant finement suspendus. Les échantillons sont comptés dans spectromètre à scintillation liquide Packard Model 314 Ex - 2.

La filtration des cellules adipeuses lavées ne laisse qu'une quantité minime de fluide extracellulaire marqué sur le filtre. Cette contamination est estimée dans chaque expérience : des échantillons de suspension cellulaire sont traités exactement comme il est indiqué plus haut (lavages, centrifugation, filtrations, séchage), mais ils sont maintenus à 0° et ne sont pas incubés. Les valeurs trouvées sur ces échantillons - les "blancs" - sont remarquablement constants pour une même expérience. Elles sont la mesure de la radioactivité de potassium ou de l'acide α -aminoisobutyrique qui est soit liée à la surface des cellules soit présente dans le fluide extracellulaire restant sur le filtre. Elles sont soustraites des valeurs obtenues avec les cellules incubées.

La prise nette d'acide α -aminoisobutyrique ou de potassium est exprimée en $\mu\text{mol/g}$ de cellules adipeuses séchées. Le rapport de la prise d'acide α -amino 1 - ^{14}C isobutyrique sur l'activité spécifique dans le milieu donne la prise nette et totale d'acide α -aminoisobutyrique. En ce qui concerne la prise de ^{42}K nous devons considérer le fait que les cellules contiennent du potassium non marqué déjà avant le début d'incubation. Dans les expériences où la lipolyse a été étudiée, en admettant même que tout le potassium non marqué contenu dans la cellule en sorte, il ne peut modifier la concentration extracellulaire de ce cation que d'une manière négligeable. De ce fait le changement de l'activité spécifique dans le milieu extracellulaire reste aussi négligeable (inférieur 3%). Ainsi donc, la mesure de la prise de ^{42}K fournit une estimation raisonnable de la quantité de potassium prise par les cellules pendant la période d'incubation. Ceci reste valable a fortiori pour les cellules préincubées dans un milieu sans potassium, comme dans les expériences uniquement de prise de potassium.

Les acides gras libres sont lavés et titrés selon la méthode de Dole et Meinertz (26). Le glycérol est mesurée enzymatiquement selon la méthode de Wieland (27). Les résultats sont exprimés en mol d'acides gras ou de glycérol libérés dans le milieu par gramme de cellules sèches.

Nous avons contrôlé que l'acide α -amino 1 - ^{14}C isobutyrique n'est effectivement pas métabolisé par les cellules adipeuses : il n'y a pas de radioactivité détectable dans le CO_2 , les lipides totaux et les protéines.

Les expériences avec les cellules adipeuses isolées peuvent présenter des différences assez importantes d'un jour à l'autre et suivant le groupe de souris dont elle sont issues. C'est pourquoi les comparaisons entre les traitements sont toujours faits en utilisant des cellules provenant d'un même pool.

La collagénase provient de Worthington Biochemical (Freehold, N.J. USA); l'acide α -amino 1 - ^{14}C isobutyrique du Radiochemical Centre (Amersham, Buckinghamshire, Angleterre); l'acide α -aminoisobutyrique non marqué et l'oligomycine de Sigma Chemical (St Louis, Missouri, USA); le ^{42}KCl en solution aqueuse de la division des isotopes, établissement de recherche Riso (Roskilde, Denmark); l'ACTH du Département of Biological Standards, National Institute for Medical Research (Londres); l'ouabaine (Strophantine G) de Fluka (Buchs, Suisse); l'insuline de porc dix fois cristallisée est un don des laboratoires Novo (Copenhague, Denmark). L'adrénaline est un don des laboratoires Vifor, (Genève, Suisse). Tous les autres réactifs organiques ou inorganiques proviennent de chez E. Merck (Darmstadt, Allemagne).

RESULTATS

A. PRISE DE POTASSIUM

1) Dépendance de l'énergie et du sodium. La prise de ^{42}K par la cellule adipeuse isolée augmente rapidement avec le temps, atteignant un plateau, un état d'équilibre stationnaire, après

environ 30 min. (Fig. 1). Contrairement à ce qui a été rapporté pour les "ghosts" de cellules adipeuses (21), l'addition de pyruvate ne semble pas affecter la vitesse de prise ni le niveau du plateau atteint à l'état d'équilibre stationnaire. Ce qui montre que dans nos conditions expérimentales les cellules adipeuses contiennent des réserves d'énergie en quantité adéquate pour assurer une prise optimale de potassium. Les besoins en énergie de cette prise de potassium est illustrée dans la Table 1. En présence d'oligomycine, le contenu cellulaire en ^{42}K est nettement abaissé. Ce qui indique que le maintien du niveau du contenu cellulaire atteint à l'état d'équilibre stationnaire, et par conséquent le mécanisme de prise de potassium, dépend d'un métabolisme oxydatif opérant normalement. L'adjonction de glucose aux cellules traitées à l'oligomycine augmente la prise de ^{42}K , tandis que l'addition simultanée de 2 deoxyglucose empêche cette nette stimulation par le glucose. L'ouabaine diminue la prise nette de potassium par la cellule adipeuse. Cet effet se porte aussi bien sur la phase initiale de prise rapide que sur le niveau du contenu cellulaire à l'état d'équilibre stationnaire (Fig. 2). Une diminution nettement significative du contenu cellulaire en potassium peut être produite par des concentrations d'ouabaine aussi basses qu'un 0.1mmol. En outre, l'effet de l'ouabaine peut être simulé par la diminution du sodium dans le milieu d'incubation (Table II).

2) Effet de l'insuline. La Table III montre que l'insuline seule ne modifie pas la prise nette de potassium, en présence de glucose ou de pyruvate. Comme il est déjà suggéré par la Fig. 1, ceci peut indiquer que dans nos conditions expérimentales les cellules contiennent des substrats endogènes qui fournissent de l'énergie (glycogène, acides gras) en quantité suffisante pour assurer une prise optimale de ^{42}K . Par conséquent l'insuline avec ou sans substrat énergétique exogène est incapable d'altérer le contenu cellulaire en potassium. Cependant, lorsque les réactions fournissant de l'énergie sont inhibées, par exemple par l'oligomycine, le contenu cellulaire en potassium est très nettement diminué. En outre, si on ajoute de l'insuline aux cellules traitées à l'oligomycine, la prise de potassium se restaure vers la

normale. Ceci en présence de glucose mais pas en présence de pyruvate dans le milieu d'incubation (Table III).

3) Effet de l'adrénaline, de l'ACTH et des agents lipolytiques. L'effet d'une concentration constante d'adrénaline est illustrée dans la Fig. 3. Les cellules traitées à l'adrénaline prennent moins de ^{42}K que les cellules non traitées. L'effet inhibiteur de l'adrénaline sur la prise de potassium croît avec la durée de l'incubation en présence de l'hormone. La caféine et la théophylline, comme l'adrénaline réduisent la prise de potassium par les cellules adipeuses (Table IV). Cependant, l'insuline (même en absence de glucose) empêche presque complètement la chute de la prise de ^{42}K induite par l'adrénaline, ou bien la caféine et la théophylline (Table IV).

4) Relation entre la lipolyse et la prise de potassium. L'augmentation de la durée de préincubation en présence d'une concentration fixe d'adrénaline, produit une augmentation de la libération de glycérol et d'acide gras par la cellule adipeuse (Fig. 4a). Parallèlement, à mesure que cette lipolyse augmente avec le temps, la prise de ^{42}K mesurée pour une période fixe, elle, diminue progressivement (Fig. 4b). On observe cette même relation inverse entre l'activité de la lipolyse et la prise de potassium pour une même période d'incubation en présence d'adrénaline, mais en variant les concentrations de l'hormone dans le milieu d'incubation (Fig. 5). Des résultats similaires à ceux décrits dans les figures 4 et 5 sont obtenus aussi avec l'ACTH (0,2 à 1 $\mu\text{g/ml}$) et la caféine (0,75 à 6 mM).

5) Rôle des acides gras. Il se pose maintenant la question de savoir si les acides gras ne peuvent pas être responsables, partiellement tout au moins, de l'inhibition de la prise de potassium, sous l'action des agents lipolytiques. Les acides gras libérés de la cellule se lient à l'albumine présente dans le milieu. Il est donc raisonnable de penser que si l'on diminue la concentration d'albumine dans le milieu d'incubation, les acides gras auraient à leur disposition moins de sites pour se

lier, ce qui pourrait résulter en une augmentation du contenu cellulaire en acides gras. Dans l'expérience rapportée dans la Table V, les cellules sont incubées en présence d'une concentration fixe et relativement basse d'adrénaline ($0,25\mu\text{g/ml}$). En présence de $3,5\text{g}/100\text{ml}$ d'albumine dans le milieu, cette concentration d'adrénaline n'a pas d'effet significatif sur la prise de ^{42}K . En revanche, en présence d'une concentration d'albumine très basse, ($0,45\text{g}/100\text{ml}$), la même concentration d'adrénaline provoque une inhibition nette et significative de la prise de potassium.

6) Effet anti-lipolytique de l'insuline. L'action des agents lipolytiques sur la prise de potassium et la lipolyse est influencée par l'insuline. Les données résumées dans le tableau VI, montrent que l'insuline, en présence soit de pyruvate, soit de glucose, empêche la chute de la prise de ^{42}K induite par l'adrénaline, l'ACTH, la caféine et la théophylline. Parallèlement, l'insuline diminue la libération de glycérol et d'acides gras induite par ces mêmes agents lipolytiques.

B. PRISE DE L'ACIDE α -AMINOISOBUTYRIQUE

1) Dépendance de l'énergie du sodium et du potassium. Les résultats concernant la prise de l'acide α -aminoisobutyrique sont qualitativement similaires à ceux obtenus avec la prise de potassium. Aussi nous ne les exposons que brièvement. Comme pour le potassium, la figure 6 montre que la prise de l'acide α -aminoisobutyrique augmente rapidement avec le temps, atteignant un plateau - un état d'équilibre stationnaire - après environ 30 minutes. Le besoin en énergie est illustré par le fait que l'adjonction d'oligomycine ($1\mu\text{g/ml}$) au milieu d'incubation diminue très nettement la prise (fig. 7). Ce qui indique qu'elle dépend de la phosphorylation oxydative. Cependant, quand aucun substrat fournissant de l'énergie n'est ajouté au milieu d'incubation, la prise de l'acide α -aminoisobutyrique n'est que très légèrement réduite. Ceci aussi bien lorsque le pyruvate est omis uniquement dans la période d'incubation (fig. 7a) ou déjà pendant le traitement à la collagénase (fig. 7b). Il semble donc que dans ces

conditions expérimentales, les cellules contiennent assez de substances endogènes capables de fournir de l'énergie en quantité suffisante pour assurer un transport quasi optimal de l'analogue d'acide aminé dans la cellule.

Le transport de plusieurs substances en particulier des acides aminés, a été montré dépendre, au moins partiellement, du sodium et du potassium (22, 88-36). L'influence de ces deux cations sur la prise de l'acide α -aminoisobutyrique est donc investiguée dans notre préparation. En variant la concentration de sodium dans le milieu d'incubation, la prise d'AIB varie et atteint son maximum entre 140 - 150 mM. de sodium (fig. 8). En variant la concentration de potassium la prise de l'AIB varie aussi (fig. 9). Cependant l'effet en biphasique, avec une prise maximale entre 6 et 9 mmol. de K dans le milieu d'incubation. Au-dessous et au-dessus de ces concentrations de potassium, la prise de l'analogue d'acide aminé est moindre. La valeur la plus basse est celle obtenue en l'absence de potassium. Il faut signaler que cet effet inhibiteur est du même ordre de grandeur que celui observé dans d'autres tissus (22, 28, 31). L'ouabaine, qui modifie la répartition de sodium et de potassium entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule - probablement via son action sur l'ATPase (22) -, diminue aussi la prise de l'acide α -aminoisobutyrique par la cellule adipeuse (Table VII). A des concentrations variant entre 0,01 et 1mmol d'ouabaine, l'effet inhibiteur est moindre que celui obtenu en absence de potassium dans le milieu d'incubation. Il faut remarquer que ces concentrations d'ouabaine sont comparables à celles utilisées dans d'autres études relatives aux problèmes de transport des électrolytes (22).

2) Effet de l'insuline. En présence soit de pyruvate soit de glucose dans le milieu d'incubation, comme substrat fournissant de l'énergie, l'insuline n'a pas d'effet significatif sur la prise de l'acide α -aminoisobutyrique (Table VIII). Cependant, chez des cellules traitées à l'oligomycine, où la prise d'acide α -aminoisobutyrique est très nettement réduite, l'adjonction

d'insuline stimule très nettement cette prise; comme si l'insuline essayait de restaurer la prise de cet analogue d'acide aminé vers la normale. Ceci en présence de glucose mais non pas en présence de pyruvate dans le milieu d'incubation (Table IX).

3) Effet des hormones lipolytiques. Les effets de l'ACTH et de l'adrénaline sont résumés dans la Table X. Ces deux hormones lipolytiques, ajoutées in vitro, réduisent très nettement la prise de l'acide α -aminoisobutyrique par la cellule adipeuse. Ceci aussi bien en présence de glucose (10mmol) que de pyruvate (1 à 10mmol) ou même en absence de tout substrat énergétique dans le milieu d'incubation. Dans tous les cas lorsqu'on ajoute encore l'insuline dans le milieu, la prise d'acide α -aminoisobutyrique est restaurée vers la normale.

La figure 10 montre que lorsque la concentration d'adrénaline croît de 0,25 à 1 $\mu\text{g/ml}$, c'est-à-dire à mesure que l'activité de la lypolyse augmente, la prise d'acide α -aminoisobutyrique décroît, elle, progressivement.

DISCUSSION

1) Analogie entre les prises de potassium et l'acide α -aminoisobutyrique. Ces expériences montrent que les cellules adipeuses isolées sont capables de prendre, in vitro, le potassium et l'acide α -aminoisobutyrique à partir du milieu d'incubation (fig. 1 et 6). Les processus de prise pour ces deux différentes substances sont très largement similaires. En particulier, ils nécessitent tous deux de l'énergie et du sodium pour leur niveau optimal (Table I, II), (fig. 7, 8). En outre, la prise nette de l'acide α -aminoisobutyrique dépend encore de la présence du potassium dans le milieu d'incubation (fig. 9). De plus et surtout les deux processus de prise réagissent de la même manière aux stimuli hormonaux.

2) Effet de l'insuline. L'insuline, lorsqu'elle est présente seule dans le milieu d'incubation n'influence la prise nette de potassium ou d'acide α -aminoisobutyrique que si la disponibilité en énergie est limitée, par exemple en présence d'oligomycine. Dans ces conditions l'insuline restaure la prise de ces deux substances vers la normale en présence du glucose mais pas en présence du pyruvate (Tables III, IX). Ce qui est conséquent avec le fait que l'insuline active la prise et le métabolisme du glucose; l'énergie étant fournie probablement via la voie glycolytique, voie métabolique qui n'est pas altérée par la présence d'oligomycine dans le milieu d'incubation. Cette idée est renforcée par l'observation que l'adjonction de glucose à des cellules traitées à l'oligomycine produit un effet quantitativement similaire à celui de l'insuline et que l'addition de 2 - deoxyglucose empêche cet effet (Table I). Cependant, l'insuline peut contrecarrer l'effet inhibiteur des hormones et des agents lipolytiques sur la prise de potassium et d'acide α -aminoisobutyrique même en absence de glucose (Tables IV, VI et X). Ce qui indique que l'effet de l'insuline n'est pas seulement lié au métabolisme du glucose, mais aussi à l'action antilipolytique bien connue de cette hormone.

3) Effet des hormones et des agents lipolytiques. Les figures 4, 5 et 10 montrent qu'il existe une relation inverse entre l'activité lipolytique et la prise aussi bien de potassium que de l'acide α -aminoisobutyrique. En effet, lorsque la libération des acides gras et du glycérol est stimulé par les agents lipolytiques, la prise de potassium et de l'acide α -aminoisobutyrique est nettement réduite. Par contre, lorsque la lipolyse induite par les agents lipolytiques est réduite par l'insuline, la prise de potassium et de l'acide α -aminoisobutyrique se restaure vers la normale (Tables VI et X).

4) Dénominateur commun. Il semble que le besoin en énergie pour ces deux processus de prise soit à la base de la nature des effets opposés de l'insuline et des agents lipolytiques. En effet, il faut mentionner que la plupart des changements de

prise de potassium ou de l'acide α -aminoisobutyrique observés dans cette étude peuvent être expliqués d'une manière tout à fait satisfaisante par les changements dans le contenu cellulaire en ATP observés lorsque les cellules sont incubées dans des conditions similaires (37, 38). La réduction du contenu cellulaire en ATP pendant la lipolyse peut être relié à l'un ou l'autre ou à la combinaison des facteurs suivants : a) la production d'AMP cyclique est connue pour augmenter sous l'action des hormones lipolytiques; b) les acides gras cellulaires augmentent suivant l'activité de la lipolyse (39) et peuvent inhiber la production d'ATP (38). Les acides gras cellulaires semblent jouer un rôle décisif dans la disponibilité de la cellule en énergie (40). La tendance de l'insuline à restaurer vers la normale la prise de potassium ou d'acide α -aminoisobutyrique inhibée par les agents lipolytiques relève de son action antilipolytique (41). En effet, l'insuline en inhibant l'activité lipolytique stimulée par les agents lipolytiques restaure vers la normale le contenu cellulaire en ATP (38). Là encore, le contenu cellulaire en acides gras semble jouer un rôle primordial (39).

5) Conséquences de la lipolyse. Le rôle premier des hormones lipolytiques dans le métabolisme du tissu adipeux est d'activer l'hydrolyse des réserves de triglycérides. Cependant, plusieurs autres aspects du métabolisme de l'adipocyte sont modifiés lors de l'activation de la lipolyse (6, 8, 42). C'est ainsi que la prise et la conversion du glucose en acides gras (6, 8, 23, 42-46), ainsi que la synthèse des protéines totales (10, 17, 47-51), aussi bien que d'une protéine particulière, la lipoprotéine-lipase (52, 53) sont diminuées. Par ailleurs, des prostaglandines et un autre facteur antagoniste de la lipolyse sont libérés pendant l'activation de la lipolyse (54-57). Bien que ces conclusions découlent d'expérience in vitro, elles peuvent s'appliquer à des situations physiologiques, in vivo. Le taux plasmatique des acides gras libres augmente quand le système nerveux sympathique est stimulé par différents moyens tels que le froid, le stress, le

traumatisme ou le courant électrique (58-63), via la noradrénaline soit directement sur la cellule adipeuse, soit indirectement comme conséquence de la vasoconstriction qui modifie l'apport sanguin, c'est-à-dire les protéines captant les acides gras (58, 59, 64).

TABLE I. BESOIN D'ENERGIE POUR LA PRISE NETTE DE ^{42}K PAR LA CELLULE ADIPEUSE ISOLEE

Oligomycine	Glucose (mM)	2.Deoxyglucose (mM)	Priise nette de ^{42}K $\mu\text{M/g}$ cellules sèches
0	0	0	1,93 $\pm$ 0,01
+	0	0	0,06 $\pm$ 0,02
+	10	0	0,74 $\pm$ 0,06
+	10	5	0,22 $\pm$ 0,04
+	20	0	0,82 $\pm$ 0,01
+	20	10	0,18 $\pm$ 0,01

Cellules d'abord préincubées pendant 40 min dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium sans K^+ , contenant 3,5 g/100 ml d'albumine, plus substrat(s) non marqué(s) ou oligomycine comme il est indiqué. Ensuite incubation pendant 40 min après adjonction de ^{42}K (concentration finale GmM). Oligomycine $1\mu\text{g/ml}$ final. Chaque chiffre est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

TABLE II. EFFET DU Na^+ SUR LA PRISE DE $^{42}\text{K}^+$ PAR LA CELLULE ADIPEUSE ISOLEE

Concentration de Na^+ dans le milieu (mM)	Priise nette de $^{42}\text{K}^+$ ($\mu\text{moles/g}$ de cellules sèches)
10	0,32 $\pm$ 0,06
36,6	0,68 $\pm$ 0,03
84,7	1,52 $\pm$ 0,09
144,4	3,67 $\pm$ 0,11

Cellules d'abord préincubées pendant 40 min dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium sans K^+ , contenant 3,5g/100 ml d'albumine, 1mM de pyruvate de sodium et différentes concentrations de sodium comme indiqué. Ensuite incubation pendant 40 min après adjonction de ^{42}K (concentration finale 6mM). Le sodium est remplacé par la choline. Les résultats sont exprimés en $\mu\text{moles/g}$ de cellules adipeuses sèches. Chaque chiffre est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

TABLE III. EFFET DE L'INSULINE ET DE L'OLIGOMYCINE, SEPAREMENT OU ENSEMBLE, SUR LA PRISE NETTE DE $^{42}\text{K}^+$ PAR LA CELLULE ADIPEUSE ISOLEE

Substrat non marqué dans le milieu	Prise nette de $^{42}\text{K}^+$ ($\mu\text{moles/g}$ cellules sèches			
	contrôle	oligomycine	insuline	oligomycine + insuline
10mM glucose	4,82 $\pm$ 0,17	1,44 $\pm$ 0,05	4,48 $\pm$ 0,07	4,01 $\pm$ 0,26
10mM pyruvate de sodium	4,59 $\pm$ 0,17	0,38 $\pm$ 0,02	4,58 $\pm$ 0,17	0,19 $\pm$ 0,02

Cellules d'abord préincubées pendant 40 min dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium sans K^+ , contenant 3,5 g/100ml d'albumine et les agents comme indiqué. Ensuite incubation pendant 40 min dans les mêmes conditions après adjonction de $^{42}\text{K}^+$ (concentration finale 6mM). Oligomycine 1 $\mu\text{g/ml}$; insuline 1m unité/ml. Les résultats sont exprimés en $\mu\text{moles/g}$ de cellules adipeuses sèches. Chaque chiffre est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

TABLE IV. EFFET DE L'ADRENALINE, DES DERIVES DE LA XANTHINE ET DE L'INSULINE SUR LA PRISE NETTE DU $^{42}\text{K}^+$ PAR LA CELLULE ADIPEUSE ISOLEE

Agents	Prise nette de $^{42}\text{K}^+$ ($\mu\text{moles/g}$ cellules sèches)
-	4,59 $\pm$ 0,17
Insuline	4,58 $\pm$ 0,17
Adrenaline	1,53 $\pm$ 0,07
Adrenaline + Insuline	3,51 $\pm$ 0,12
-	4,21 $\pm$ 0,11
Insuline	4,47 $\pm$ 0,12
Cafeine	0,80 $\pm$ 0,05
Cafeine + Insuline	2,86 $\pm$ 0,23
Theophylline	0,80 $\pm$ 0,07
Theophylline + Insuline	4,28 $\pm$ 0,05

Cellules d'abord préincubées pendant 40 min dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, sans potassium, contenant 3,5g/100ml d'albumine, 10mM de pyruvate de sodium et les agents comme indiqué. Ensuite incubation pendant 40 min dans les mêmes conditions, après adjonction de $^{42}\text{K}^+$ (concentration finale 6mM). Insuline 1m unité/ml; adrenaline 1 $\mu\text{g/ml}$; cafeine 10mM; theophylline 1mM. Les résultats sont exprimés en $\mu\text{moles/g}$ de cellules adipeuses sèches. Chaque chiffre est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

TABLE V. EFFET DE LA BAISSSE DE LA CONCENTRATION D'ALBUMINE DANS LE MILIEU D'INCUBATION SUR L'INHIBITION PAR L'ADRENALINE DE LA PRISE NETTE DE $^{42}\text{K}^+$ PAR LA CELLULE ADIPEUSE ISOLEE

Hormone	Concentration d'albumine dans le milieu (g/100ml)	Prise nette de ^{42}K (% du contrôle)
-	3,6	100 $\pm$ 13,4
Adrenaline	3,6	96 $\pm$ 8,7 *
-	0,45	100 $\pm$ 7,6
Adrenaline	0,45	74,2 $^{\pm}$ 4,0 **

* différence avec le contrôle : non significative

** différence avec le contrôle : significative $p < 0,01$

Cellules d'abord préincubées pendant 40 min dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, sans potassium, contenant de l'albumine comme indiqué, 10mM de pyruvate de sodium et de l'adrenaline (0,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Ensuite incubation dans les mêmes conditions pendant 40 min après adjonction de $^{42}\text{K}^+$ (concentration finale 6mM). Les résultats sont exprimés en pourcentage du contrôle. Chaque chiffre est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

TABLE VI. EFFET DE L'ADRENALINE, L'ACTH ET LES DERIVES DE LA XANTHINE SUR LA LIPOLYSE ET LA PRISE DE $^{42}\text{K}^+$ PAR LA CELLULE ADIPEUSE ISOLEE: PREVENTION PAR L'INSULINE

Agent	substrat non marqué	prise nette de $^{42}\text{K}^+$	libération nette de glycérol	libération nette d'acides gras libres
-	pyruvate	1,21 $\pm$ 0,06	8,04 $\pm$ 0,41	2,38 $\pm$ 0,31
Adrenaline	"	0,41 $\pm$ 0,02	52,40 $\pm$ 0,54	62,59 $\pm$ 0,80
Adrenaline + Insuline	"	0,93 $\pm$ 0,04	32,99 $\pm$ 2,45	37,23 $\pm$ 1,64
-	glucose	1,33 $\pm$ 0,01	5,74 $\pm$ 1,13	13,73 $\pm$ 2,16
Adrenaline	"	0,69 $\pm$ 0,04	49,51 $\pm$ 0,87	129,17 $\pm$ 2,03
Adrenaline + Insuline	"	1,21 $\pm$ 0,03	39,05 $\pm$ 0,57	62,76 $\pm$ 1,86
-	pyruvate	1,55 $\pm$ 0,03	7,08 $\pm$ 1,66	5,42 $\pm$ 0,81
ACTH	"	0,62 $\pm$ 0,06	52,42 $\pm$ 0,41	65,06 $\pm$ 3,73
ACTH + Insuline	"	1,26 $\pm$ 0,03	39,40 $\pm$ 0,74	44,24 $\pm$ 1,96
-	glucose	1,26 $\pm$ 0,05	8,36 $\pm$ 0,86	5,11 $\pm$ 0,92
ACTH	"	0,65 $\pm$ 0,05	58,41 $\pm$ 2,68	74,73 $\pm$ 1,29
ACTH + Insuline	"	1,16 $\pm$ 0,03	39,38 $\pm$ 2,84	26,84 $\pm$ 4,41
-	pyruvate	3,31 $\pm$ 0,18	1,64 $\pm$ 0,16	4,48 $\pm$ 0,52
Cafeine	"	1,45 $\pm$ 0,09	63,43 $\pm$ 6,72	179,4 $\pm$ 5,19
Cafeine + Insuline	"	3,41 $\pm$ 0,06	37,64 $\pm$ 2,37	115,97 $\pm$ 6,61
-	pyruvate	1,60 $\pm$ 0,05	1,66 $\pm$ 0,13	1,82 $\pm$ 0,11
Theophylline	"	0,90 $\pm$ 0,06	57,02 $\pm$ 3,29	133,35 $\pm$ 3,11
Theophylline + Insuline	"	1,55 $\pm$ 0,10	37,76 $\pm$ 2,44	86,01 $\pm$ 6,93

Différence, entre cellules traitées aux agents lipolytiques seulement et cellules traitées aux agents lipolytiques plus insuline, très significative; $p < 0,001$ partout.

Cellules d'abord préincubées pour 50 min dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium contenant 3,5g/100ml d'albumine des substrats non marqués et des hormones comme indiqué. Ensuite, incubation dans les mêmes conditions pendant 30 min après adjonction de trace de $^{42}\text{K}^+$. Adrenaline 0,5 $\mu\text{g/ml}$; ACTH, 1 $\mu\text{g/ml}$; Cafeine, 1,5 mM; Theophylline, 1mM; insuline, 1m unité/ml. Les résultats sont exprimés en $\mu\text{moles/g}$ de cellules adipeuses sèches. Chaque chiffre est la moyenne de 12 valeurs $\pm$ E.S.M.

TABLE VII. EFFET DE L'OUABAIN SUR LA PRISE NETTE DE L'ACIDE α -AMINOISOBUTYRIQUE PAR LA CELLULE ADIPEUSE ISOLEE

Ouabaine (μ M)	Priise nette d'autre α -amino (1- 14 C) 150 butyrique (μ moles/g cellules sèches)	Inhibition (%)
0	0,333 $\pm$ 0,002	
10	0,290 $\pm$ 0,006	13
100	0,230 $\pm$ 0,015	31
1000	0,223 $\pm$ 0,008	33

Cellules d'abord préincubées 60 min dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, contenant 3,5g/100ml d'albumine en présence d'ouabaine à la concentration indiquée. Ensuite incubation dans les mêmes conditions pendant 30 min après adjonction d'acide α -amino (1- 14 C) isobutyrique (concentration finale 0,5 mM). Les résultats sont exprimés en μ moles/g de cellules adipeuses sèches. Chaque chiffre est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M. La différence avec le contrôle est partout significative, $p < 0,0025$.

TABLE VIII. EFFET DE L'INSULINE SUR LA PRISE DE L'ACIDE α -AMINOISOBUTYRIQUE PAR LA CELLULE ADIPEUSE ISOLEE

Substrat non marqué	Priise nette d'acide α -amino (1- 14 C) isobutyrique	
	contrôles	Insuline (1m unité/ml)
1 mM glucose	0,431 $\pm$ 0,035	0,481 $\pm$ 0,026 *
10 mM glucose	0,469 $\pm$ 0,023	0,505 $\pm$ 0,014 *
10 mM pyruvate de sodium	0,444 $\pm$ 0,012	0,438 $\pm$ 0,015 *

* non significatif

Cellules d'abord préincubées pendant 60 min dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, contenant 3,5g/100 ml d'albumine, en présence d'insuline et substrats non marqués comme indiqué. Ensuite, incubation dans les mêmes conditions pendant 40 min après l'adjonction d'acide α -amino (1- 14 C) isobutyrique (concentration finale 2mM). Les résultats sont exprimés en μ moles/g de cellules adipeuses sèches. Chaque chiffre est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

TABLE IX. EFFET DE L'INSULINE ET DE L'OLIGOMYCINE, SEPARÉMENT OU ENSEMBLE, SUR LA PRISE DE L'ACIDE α -AMINOISOBUTYRIQUE PAR LA CELLULE ADIPEUSE ISOLÉE

Substrat non marqué	Prise nette d'acide α -amino ($1\text{-}^{14}\text{C}$) isobutyrique		
	contrôle	oligomycine ($1\mu\text{g/ml}$)	oligomycine ($\mu\text{g/ml}$) + insuline (1 m unité/ml)
10 mM glucose	$0,413 \pm 0,018$	$0,048 \pm 0,007$	$0,278 \pm 0,010$
10 mM pyruvate de sodium	$0,407 \pm 0,005$	$0,038 \pm 0,005$	$0,040 \pm 0,006$

Cellules d'abord préincubées pendant 60 min dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, contenant 3,5 g/100 ml d'albumine, en présence de substrat non marqué, d'insuline et d'oligomycine, comme indiqué. Ensuite incubation dans les mêmes conditions pendant 40 min après l'adjonction d'acide α -amino ($1\text{-}^{14}\text{C}$) isobutyrique (concentration finale 2mM). Les résultats sont exprimés en $\mu\text{moles/g}$ de cellules adipeuses sèches. Chaque chiffre est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

TABLE X. EFFET DE L'ACTH, L'ADRENALINE ET L'INSULINE SUR LA PRISE DE L'ACIDE α -AMINOISOBUTYRIQUE, PAR LA CELLULE ADIPEUSE ISOLEE

Hormone	Substrat non marqué	Prise nette d'acide α -amino-(1- 14 C) isobutyrique (μ moles/g cellules sèches)
0	10mM glucose	0,469 $\pm$ 0,023
ACTH	"	0,238 $\pm$ 0,009
ACTH + Insuline	"	0,325 $\pm$ 0,012
Adrenaline	"	0,242 $\pm$ 0,004
Adrenaline + Insuline	"	0,321 $\pm$ 0,011
0	10mM pyruvate de sodium	0,402 $\pm$ 0,005
ACTH	"	0,168 $\pm$ 0,009
ACTH + Insuline	"	0,403 $\pm$ 0,023
Adrenaline	"	0,207 $\pm$ 0,026
Adrenaline + Insuline	"	0,370 $\pm$ 0,013
0	1mM pyruvate de sodium	0,657 $\pm$ 0,013
ACTH	"	0,250 $\pm$ 0,006
ACTH + Insuline	"	0,500 $\pm$ 0,025
0	1mM pyruvate de sodium	0,604 $\pm$ 0,006
Adrenaline	"	0,132 $\pm$ 0,002
Adrenaline + Insuline	"	0,405 $\pm$ 0,012
0	Sans substrat	0,384 $\pm$ 0,007
Insuline		0,476 $\pm$ 0,012
ACTH		0,199 $\pm$ 0,010
ACTH + Insuline		0,443 $\pm$ 0,015
Adrenaline		0,103 $\pm$ 0,021
Adrenaline + Insuline		0,203 $\pm$ 0,008

Cellules d'abord préincubées pendant 60 min dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, contenant 3,5g/100ml d'albumine, en présence d'hormones et de substrat non marqué comme indiqué. Ensuite, incubation dans les mêmes conditions pendant 40 min après l'adjonction d'acide α -amino (1- 14 C) isobutyrique (concentration finale, 2mM). ACTH, 1 μ g/ml; adrenaline, 1 μ g/ml; insuline, 1 m unité/ml. Les résultats sont exprimés en μ moles/10g de cellules adipeuses sèches. Chaque chiffre est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M. Tous les effets des hormones lipolytiques sont significatifs ($p < 0,005$). L'effet de l'insuline seule est significativement différent du contrôle ($p < 0,005$). L'effet de l'insuline ajouté aux hormones lipolytiques est significativement différent de l'effet des hormones lipolytiques seules ($p < 0,005$).

Figure 1. Prise de $^{42}\text{K}^+$ par la cellule adipeuse isolée, en fonction du temps. Cellules d'abord préincubées pendant 40 min. dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, sans potassium, contenant 3,5g/100ml d'albumine, en présence (0—0) ou en absence (0— —0) de 10mM de pyruvate de sodium. Ensuite incubation dans les mêmes conditions pendant 0 à 40 min. après l'adjonction de $^{42}\text{K}^+$ (concentration finale, 6mM). Chaque point est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

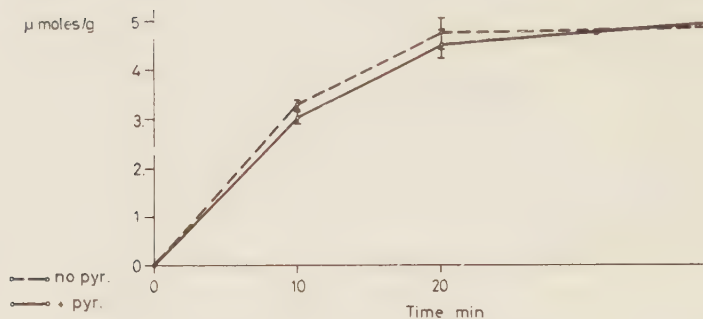


Figure 2. Effet de l'ouabaine sur la prise de $^{42}\text{K}^+$ par la cellule adipeuse isolée. Cellules d'abord préincubées pendant 40 min. dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, sans potassium, contenant 3,5g/100ml d'albumine et 10mM de pyruvate de sodium, en présence (0— —0) ou en absence (0—0) d'ouabaine (0,1mM). Ensuite incubation dans les mêmes conditions pendant 0 à 60 min. après l'adjonction de $^{42}\text{K}^+$ (concentration finale, 6mM). Chaque point est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

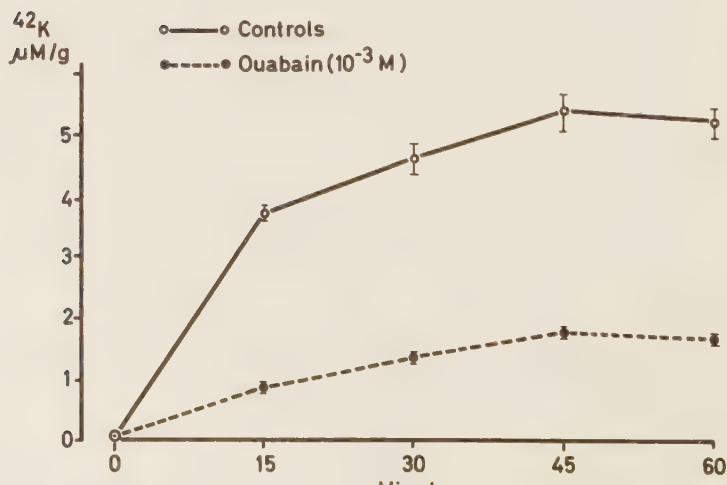


Figure 3. Effet de l'adrenaline sur la prise de $^{42}\text{K}^+$ par la cellule adipeuse isolée. Cellules d'abord préincubées pendant 30 min. dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, sans potassium, contenant 3,5g/100ml d'albumine et 10mM de pyruvate de sodium, en présence (0 - - - 0) ou en absence (0 — 0) d'adrenaline (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Ensuite incubation dans les mêmes conditions pendant 0 à 60 min. après l'adjonction de $^{42}\text{K}^+$ (concentration finale, 6mM). Chaque point est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

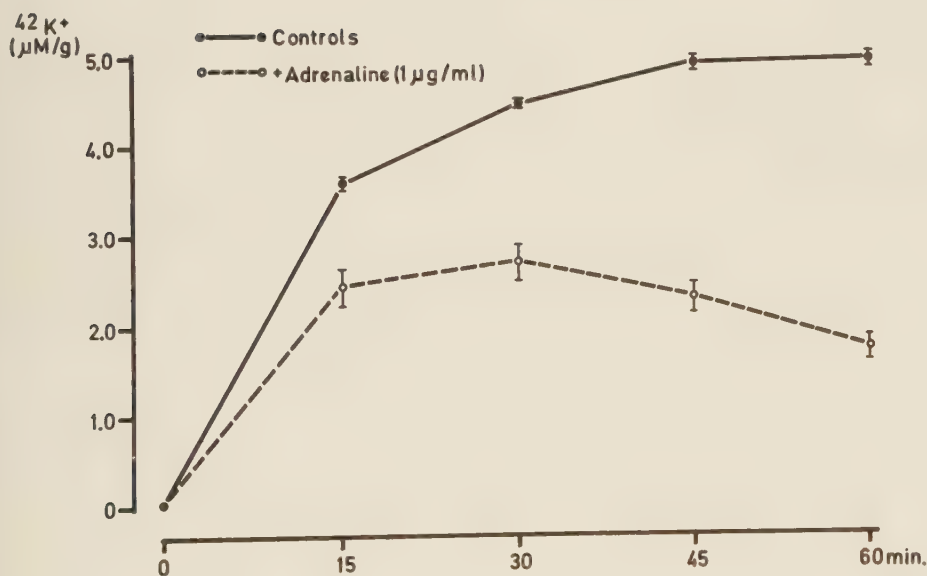


Figure 4. Relation entre la lipolyse induite par l'adrénaline et la prise de $^{42}\text{K}^+$ par la cellule adipeuse isolée, en fonction du temps. Cellules d'abord préincubées pendant 0 à 60 min. en présence d'adrénaline (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$), dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, contenant 3,5g/100ml d'albumine et 1mM de pyruvate de sodium. Ensuite incubation dans les mêmes conditions pendant 5 min. après l'adjonction de trace de $^{42}\text{K}^+$. Libération cumulée de glycérol et d'acides gras libres pendant préincubation plus incubation. Prise ^{42}K mesurée pendant les 5 min. d'incubation. Chaque point est la moyenne de 12 valeurs $\pm$ E.S.M.
 0—0, $^{42}\text{K}^+$; 0- - -0, glycérol; 0-.-.-0, acides gras libres

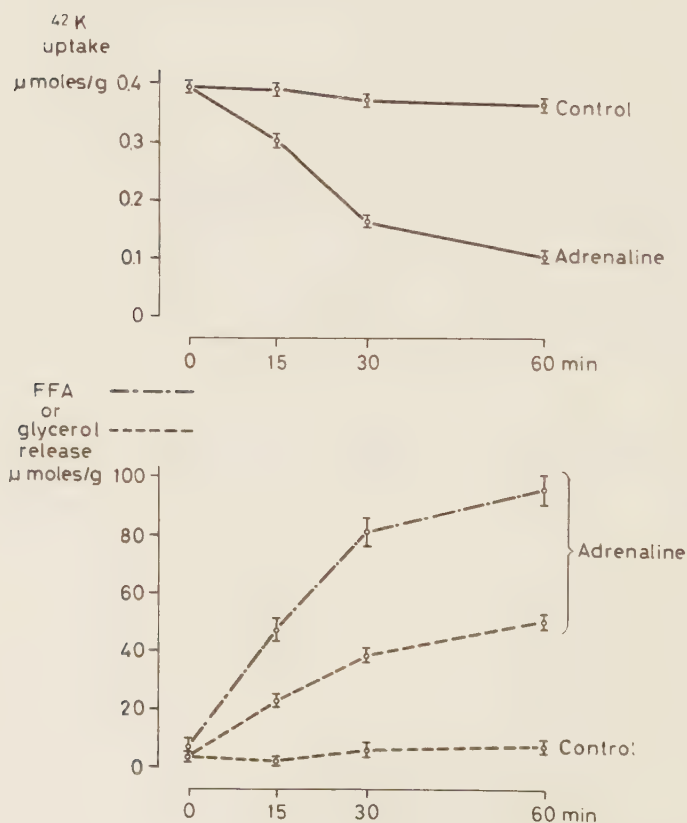


Figure 5. Effet de concentrations croissantes d'adrénaline sur la lipolyse et la prise nette de $^{42}\text{K}^+$, par la cellule adipeuse isolée. Cellules d'abord préincubées pendant 45 min. dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, contenant 3,5g/100ml d'albumine et 1mM de pyruvate de sodium, en présence d'adrénaline de 0 à 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Ensuite incubation dans les mêmes conditions pendant 40 min. après l'adjonction de trace de $^{42}\text{K}^+$. Libération cumulée de glycérol et d'acides gras libres pendant préincubation plus incubation. Prise de $^{42}\text{K}^+$ mesurée pendant les 40 min. d'incubation. Chaque point est la moyenne de 12 valeurs $\pm$ E.S.M. 0—0, $^{42}\text{K}^+$; 0- - -0, glycérol; 0-.-.-0, acides gras libres

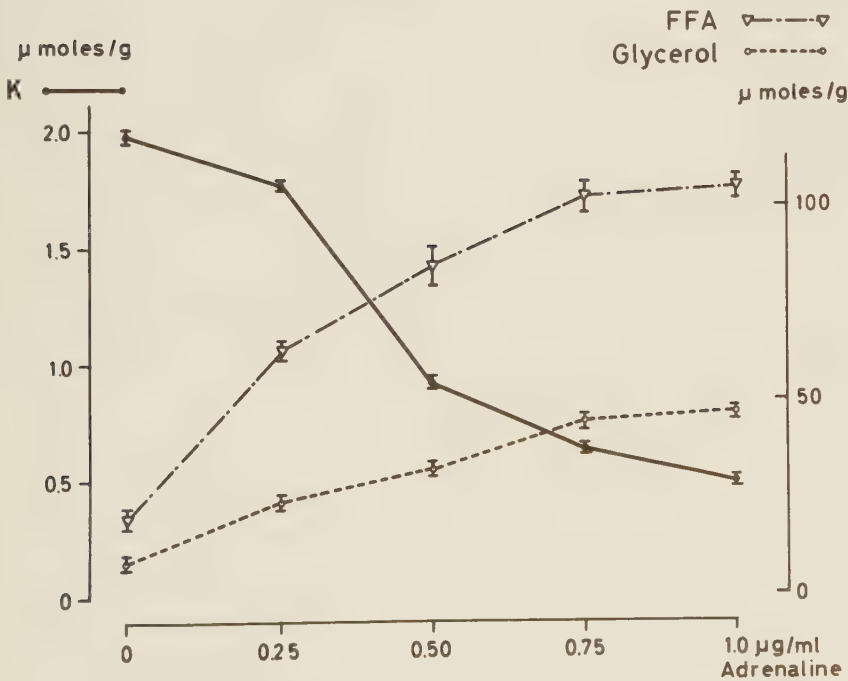


Figure 6. Prise d'acide α -aminoisobutyrique par la cellule adipeuse isolée, en fonction du temps. Incubation dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate, contenant 3,5g/100ml d'albumine, 10mM de pyruvate de sodium non marqué et 2mM d'acide α -amino-(1- ^{14}C)-isobutyrique. Chaque point est la moyenne de 4 valeurs $\pm$ E.S.M.

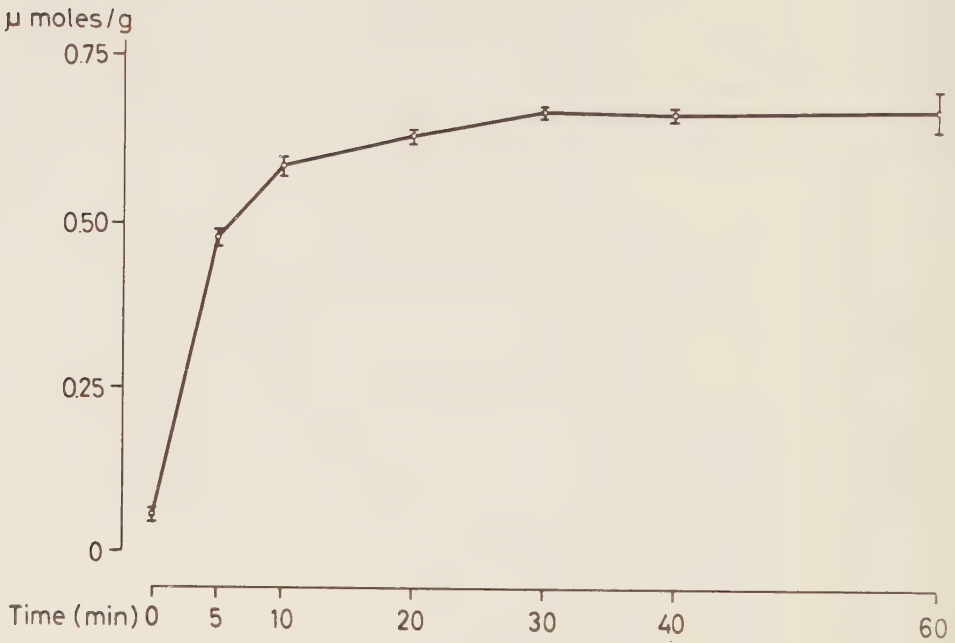


Figure 7. Besoin d'énergie pour la prise d'acide α -aminoisobutyrique par la cellule adipeuse isolée. Traitement à la collagénase en présence (A) ou en absence (B) de pyruvate de sodium. Incubation pendant 60 min. dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, contenant 3,5g/100ml d'albumine, avec ou sans pyruvate de sodium 10mM, avec ou sans oligomycine 1 μ g/ml comme indiqué. Chaque barre est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

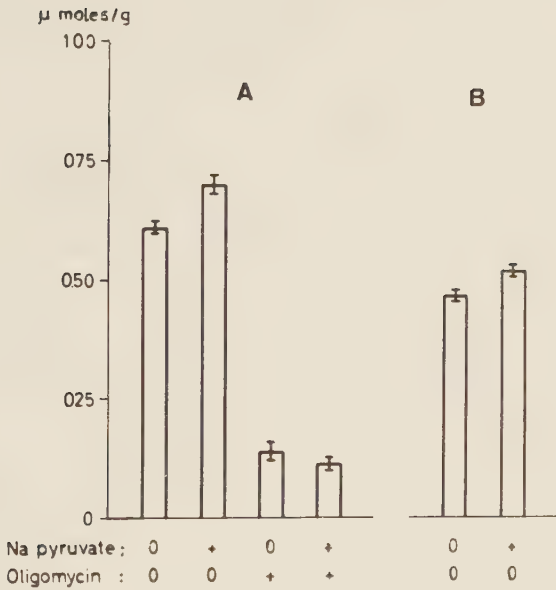


Figure 8. Effet du sodium sur la prise de l'acide α -aminoisobutyrique par la cellule adipeuse isolée. Cellules d'abord préincubées pendant 40 min. avec différentes concentrations de sodium sans l'analogue d'acide aminé, dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, contenant 3,5g/100ml d'albumine et 6mM de pyruvate de potassium. Ensuite incubation pendant 60 min. dans les mêmes conditions en présence de 0,25mM d'acide α -amino ($1\text{-}^{14}\text{C}$) isobutyrique. Sodium remplacé par la choline. Chaque point est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

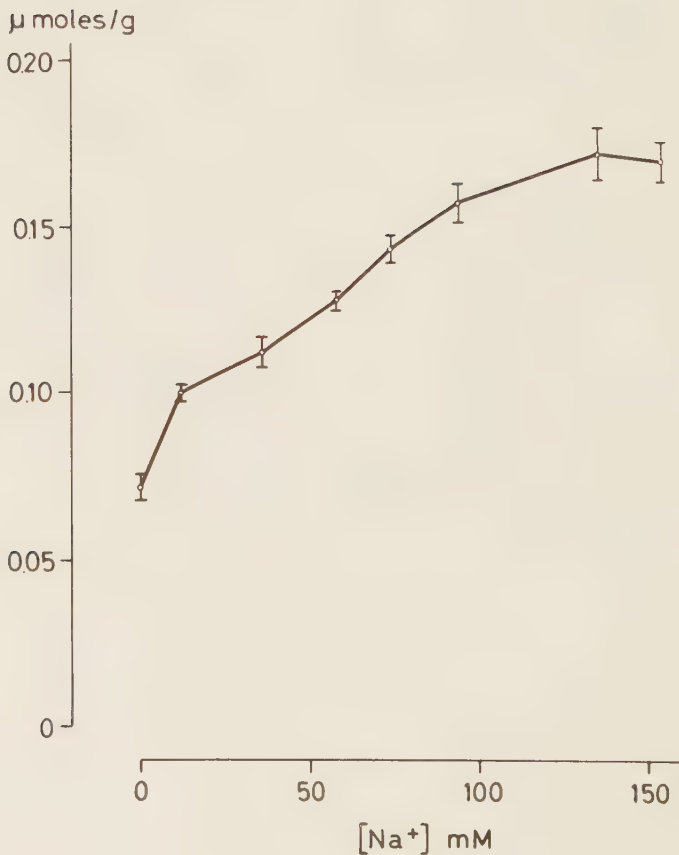


Figure 9. Effet du potassium sur la prise d'acide α -aminoisobutyrique par la cellule adipeuse isolée. Cellules d'abord préincubées pendant 40 min. avec différentes concentrations de potassium, sans l'analogue d'acide aminé, dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium, contenant 3,5g/100ml d'albumine et 10mM de pyruvate de sodium. Ensuite incubation pendant 60 min. dans les mêmes conditions en présence de 0,5mM d'acide α -amino ($1\text{-}^{14}\text{C}$) isobutyrique. Osmolarité maintenue constante en ajustant la concentration de sodium. Chaque point est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.

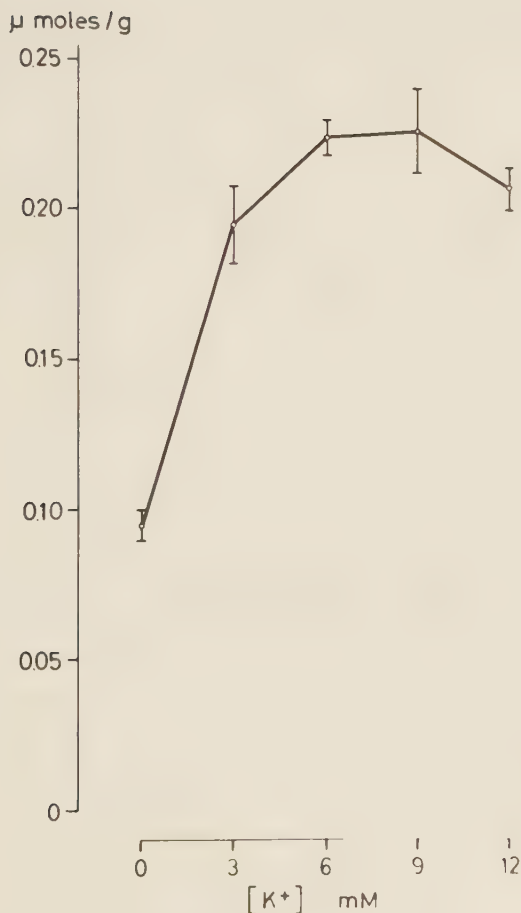
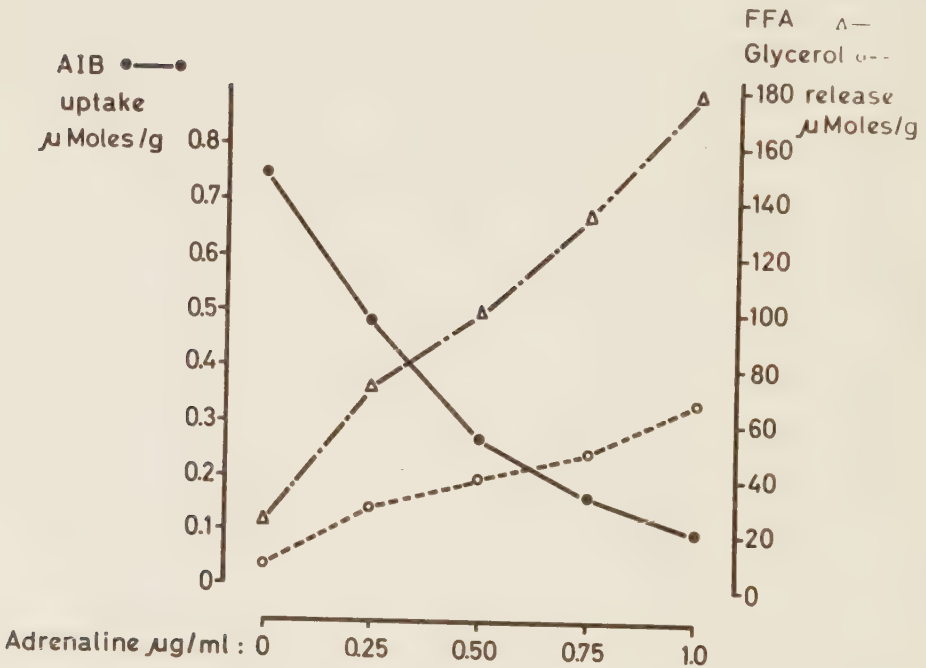


Figure 10. Effet de l'adrénaline sur (et relation entre la lipolyse et) la prise d'acide α -aminoisobutyrique par la cellule adipeuse isolée. Cellules d'abord préincubées pendant 60 min. dans une solution de Krebs-Ringer tamponnée au bicarbonate de sodium contenant 3,5g/100ml d'albumine, 1mM de pyruvate de sodium, en présence de différentes concentrations adrénaline, sans l'analogue d'acide aminé. Ensuite incubation pendant 40 min. dans les mêmes conditions mais en présence de 1mM d'acide α -amino-(1- 14 C) isobutyrique. Chaque point est la moyenne de 6 valeurs $\pm$ E.S.M.



BIBLIOGRAPHIE

1. M. Rodbell. In Hormone and Metabolic Research in adipose tissue: Regulation and metabolic functions (B. Jeanrenaud and D. Hepp, eds.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970), p. 1.
2. T. Braun and O. Hechter. In Hormone and Metabolic Research in adipose tissue: Regulation and metabolic functions (B. Jeanrenaud and D. Hepp, eds.). Georg Verlag, Stuttgart (1970), p. 11.
3. R.W. Butcher. In Hormone and Metabolic Research in adipose tissue: Regulation and metabolic functions (B. Jeanrenaud and D. Hepp, eds.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970), p. 5.
4. S. Chernich and M. Novak. Diabetes (1970), 19: 563.
5. R. Gordon and A. Cherkes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1958) 97: 150.
6. B. Jeanrenaud. Reviews of Physiol. Biochem. and Exp. Pharmacology (1968) 60: 57.
7. P.J. Lefebvre and A.S. Luyckx. Diabetologia (1969) 5: 195.
8. J.J. Heindel; L. Orci and B. Jeanrenaud. In Pharmacology of lipid transport and artherosclerotic processes. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. G. Peters and E.J. Masoro, eds. Pergamon press, Oxford. New York, Toronto, Sydney. Braunschweig. (1975), p. 175.
9. M.G. Herrera and A.E. Renold. Biochim. Biophys. Acta (1960) 44: 165.

10. M.E. Krah1. *Biochim. Biophys. Acta* (1959) 35: 556.
11. B.M. Carruthers and A.I. Winegrad. *Am. J. Physiol.* (1962) 202: 605.
12. J. Christophe and C. Wodon. *Bull. Soc. Chim. Biol.* (1966) 48: 1367.
13. J. Christophe, C. Wodon and J. Camus. *Bull. Soc. Chim. Biol.* (1966) 48: 1391.
14. H.M. Goodman, *Endocrinology* (1963) 73: 421.
15. H.M. Goodman, *Am. J. Physiol.* (1964) 206: 129.
16. B. Jeanrenaud and M. Touabi. *Proc. Intern. Conf. Use of Radioisotopes Pharmacol.* P.G. Wasser and B. Glasson, eds. Wiley-Interscience. J. Wiley and Sons Ltd. (1969) p. 413.
17. M.G. Herrera and A.E. Renold, in *Handbook of Physiology*, Section 5. A.E. Renold and G.F. Cahill, Jr., eds. American Physiological Society, Washington 1965, p. 375.
18. L.V. Miller and P.M. Beigelman. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* (1966) 122: 73.
19. J. Christophe and C. Wodon. *Rev. Ferment. Ind. Aliment.* (1964) 18: 177.
20. T. Clausen, M. Rodbell and P. Dunand. *J. Biol. Chem.* (1969) 244: 1252.
21. T. Clausen and M. Rodbell. *J. Biol. Chem.* (1969) 244: 1262.
22. S.G. Schultz and P.F. Curran. *Physiological Reviews*, Vol. 50, No 4. (1970), p. 637.

23. M. Rodbell, J. Biol. Chem. (1964) 239: 375.
24. R.J. Ho, B. Jeanrenaud, Th. Posternak and A.E. Renold.
Biochem. Biophys. Acta, (1967) 144: 74.
25. G.A. Bray. Anal. Biochem. (1960) 1: 279.
26. V.P. Dole and H. Meinertz. J. Biol. Chem. (1960) 235: 2595.
27. O. Wieland. Biochem. Z. (1957) 329: 313.
28. D.M. Kipnis and J.E. Parrish. Federation Proc. (1965)
24: 1051.
29. K.P. Wheeler and H.N. Christensen. J. Biol. Chem. (1967)
242: 1450.
30. K.P. Wheeler and H.N. Christensen. J. Biol. Chem. (1967)
242: 3782.
31. J.B. Rosenbush, B. Flanagan and G.W. Nichols. Biochem.
Biophys. Acta (1967) 135: 732.
32. T.R. Riggs, L.M. Walker and H.N. Christensen. J. Biol.
Chem. (1958) 233: 1479.
33. G.A. Vidaver. Biochemistry (1964) 3: 662.
34. G.A. Vidaver. Biochemistry (1964) 3: 795.
35. G.A. Vidaver. Biochemistry (1964) 3: 799.
36. G.A. Vidaver. Biochemistry (1964) 3: 803.
37. D. Hepp, D.R. Challoner and R.H. Williams. J. Biol. Chem.
(1968) 243: 4020.

38. I. Bihler and B. Jeanrenaud. *Biochem. Biophys. Acta* (1970) 202: 496.
39. S.W. Cushman, J.J. Heindel and B. Jeanrenaud. *J. Lipid Research* (1973) 14: 632.
40. J.J. Heindel, S.W. Cushman and B. Jeanrenaud. *Am. J. Physiol.* (1974) 226: 16.
41. J.D. Vassali and B. Jeanrenaud. *Biochem. Biophys. Acta* (1970) 202: 477.
42. A. Angel, K.S. Desai and M.L. Halperin. *Metabolism* (1971) 20: 87.
43. G.F. Cahill, Jr., B. Leboeuf and R.B. Flinn. In *Hormone and Metabolic Research in adipose tissue: Regulation and metabolic functions* (B. Jeanrenaud and D. Hepp, eds.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970), p. 181.
44. R.J. Ho and B. Jeanrenaud. *Biochem. Biophys. Acta* (1967) 144: 61.
45. W.S. Lynn, R.M. MacLeod and R.H. Brown. *J. Biol. Chem.* (1960) 235: 1904.
46. M. Vaughan. *J. Biol. Chem.* (1961) 236: 2196.
47. C.A. Carlson. In *Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivatives* (1971) p. 157. K.F. Gey and L.A. Carlson (eds), Hans Huber, Bern.
48. J. Christophe and C. Wodow. In *Biochemical Problems of Lipids* (Amsterdam) (1963) p. 384.
49. B. Jeanrenaud. *Diabetologia* (1971) 7: 209.

50. G.R. Phillipps, M.G. Herrera and E. Renold. *Biochem. Biophys. Acta* (1965) 106: 234.
51. J.L. Skosey. *J. Biol. Chem.* (1966) 241: 5108.
52. R.L. Patten. *J. Biol. Chem.* (1970) 245: 5577.
53. D.S. Robinson and D.R. Wing. In *Hormone and Metabolic Research in adipose tissue: Regulation and metabolic functions* (B. Jeanrenaud and D. Hepp, eds) Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970), p. 42.
54. R.J. Ho and E.W. Sutherland. *J. Biol. Chem.* (1971) 246: 6822.
55. V.C. Manganello, F. Murad and M. Vaughan. *J. Biol. Chem.* (1971) 246: 2195.
56. E.J. Christ and D.H. Nugteren. *Biochem. Biophys. Acta* (1970) 218: 196.
57. G.P. Lewis and J. Matthews. *J. Physiol.* (1969) 202: 95.
58. B.B. Brodie, R.P. Maickel and D.N. Stern. In: *Handbook of Physiology, Section 5*. A.E. Renold and G.F. Cahill, Jr. eds. American Physiological Society. Washington 1965, p. 583.
59. B.B. Fredholm. *Acta Physiol. Scand.* (1970). Suppl. 354: 1.
60. R.J. Havel. In: *Handbook of Physiology, Section 5*. A.E. Renold and G.F. Cahill, Jr. eds. American Physiological Society, Washington 1965, p. 575.
61. R.J. Havel. *Anesthesiology* (1968) 29: 702.
62. J. Himms-Hagen. *Pharmacological Review* (1967) 19: 367.

63. S. Rosell. In: Proc. Exptl. Med. Biol. Drugs affecting Lipid Metabolism (1965) p. 25. W.L. Haling, L.A. Carlson and R. Paoletti (eds). Plenum Press, N.Y.
64. K. Ballard, C.A. Cobb and S. Rosell. Acta Physiol. Scand. (1969) 77: suppl. 330, 101.

